

氏名	池 田 光 慶
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3373号
学位授与年月日	平成9年12月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者
学 位 論 文 名	Experimental Study of the Effect of IL-6 on Cancer Cachexia (癌悪液質に及ぼすインターロイキン-6の関与に関する実験的検討)
論文審査委員	主 査 教 授 曾和 融生 副主査 教 授 福島 昭治 副主査 教 授 木下 博明

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】癌悪液質の発症については、従来からトキソホルモンを中心とする癌毒素に関する研究の歴史があるが、近年、癌が産生するある種のサイトカインが関与していることが示唆されている。しかしその機序については不明な点も多い。本研究では、悪液質におけるサイトカイン、特にIL-6に注目して、実験的に消化器癌悪液質モデルを作成し、悪液質におけるIL-6の関与について検討した。

【対象と方法】ヒト癌細胞株としてMKN28, MKN45, MKN74, Kato-III (胃癌), SW1990, Panc-1 (膵癌) および当科にて樹立したOCUM-2M (胃癌), OCUG (胆嚢癌) の8株を用い、各癌細胞培養上清中のIL-1 β , TNF- α , IL-6, LIF, IFN- γ 濃度をELISA法にて測定した。悪液質モデルの作成は、IL-6を高濃度に産生していたOCUG株をヌードマウスの大腿部皮下に接種し、体重や腫瘍重量の変化を測定した。腫瘍接種後2カ月目に犠死せしめ腫瘍及び各臓器、血清を採取し、サイトカインなどの測定に供した。次に、OCUG株を接種後、悪液質に陥った時点で腫瘍摘出あるいは、抗ヒトIL-6抗体および抗マウスIL-6レセプター抗体を腹腔内投与し、体重の変化並びに腫瘍重量の変化等を検討した。有意差検定は、T検定を用い、 $P<0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

- 1) IL-1 β , TNF- α , LIF, IFN- γ は各種癌細胞の培養上清中にはほとんど検出されなかった。IL-6は、OCUGで高濃度に検出された。
- 2) OCUG担癌マウスは著明な体重減少が認められた。血清学的にはIL-6濃度は高く、貧血、低血糖がみられ、肝カタラーゼ活性の低下が著明であり、筋肉、脂肪組織重量の減少がみられ、悪液質が誘導されたと考えられた。
- 3) OCUG担癌マウスは腫瘍摘出後、速やかに体重は回復し、悪液質パラメーターの改善が認められた。また抗ヒトIL-6抗体の投与によっても同様の改善傾向が認められた。しかし抗マウスIL-6レセプター抗体の投与では同様の効果は得られなかった。

【結論】OCUG株では、腫瘍をヌードマウスの皮下に接種することにより悪液質が誘導され、腫瘍が産生するIL-6が悪液質で誘導因子であり、消化器癌悪液質モデルとして有用であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

癌悪液質の発症については、従来からトキソホルモンを中心とする癌毒素に関する研究の歴史があるが、近年、癌が産生するある種のサイトカインが関与していることが示唆されている。しかしその機序については不明な点も多い。本研究は、悪液質におけるサイトカイン、特にIL-6に注目して、実験的に消化器癌

悪液質モデルを作成し、悪液質におけるIL-6の関与について検討したものである。

ヒト癌細胞株としてMKN28, MKN45, MKN74, Kato-III (胃癌), SW1990, Panc-1 (膵癌) および当教室にて樹立したOCUM-2M (胃癌), OCUG (胆嚢癌) の8株を用い、各癌細胞培養上清中のIL-1 β , TNF- α , IL-6, LIF, IFN- γ 濃度をELISA法にて測定した。悪液質モデルの作成は、IL-6を高濃度に産生していたOCUG株をヌードマウスの大腿部皮下に接種し、体重や腫瘍重量の変化を測定した。腫瘍接種後2カ月目に犠死せしめ腫瘍及び各臓器、血清を採取し、サイトカインなどの測定に供した。次に、OCUG株を接種後、悪液質に陥った時点で腫瘍摘出あるいは、抗ヒトIL-6抗体および抗マウスIL-6レセプター抗体を腹腔内投与し、体重の変化並びに腫瘍重量の変化等を検討した。

その結果、IL-1 β , TNF- α , LIF, IFN- γ は各種癌細胞の培養上清中にはほとんど検出されず、IL-6は、OCUG株で高濃度に検出された。OCUG担癌マウスは著明な体重減少を認め、血中IL-6濃度は高く、貧血、低血糖がみられ、肝カタラーゼ活性の低下が著明であり、筋肉、脂肪組織重量の減少がみられ、悪液質が誘導されたと考えられた。OCUG担癌マウスは腫瘍摘出後、速やかに体重は回復し、悪液質パラメーターの改善が認められた。また抗ヒトIL-6抗体の投与によっても同様の改善傾向が認められた。しかし抗マウスIL-6レセプター抗体の投与では同様の効果は得られなかった。

以上の結果は、ヌードマウスの大腿部皮下にOCUG株を接種することにより悪液質が誘導され、腫瘍が産生するIL-6が悪液質で誘導因子であることを認めており、消化器癌悪液質モデルとして有用であることを示唆したものである。したがって、本研究は、悪液質発症機序の一端を明らかにし、かつその分野での研究に寄与することが少なくないと考えられる。よって本研究者は、博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。